UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1949-1950 — N° 116

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE DE LA PERMÉABILITÉ CHEZ LES ANIMAUX IRRADIÉS

Travail de l'Institut de Biologie Physico-Chimique de Paris
Laboratoire de Mme LOURAU
(Service de M. le Professeur LACASSAGNE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Juillet 1950

PAR

Pierrette, Marguerite, Jeanne MEYNIEL, née LESCURAT

CHIRURGIEN DENTISTE

Née à Bordeaux (Gironde), le 9 Février 1925

Examinateurs de la Thèse :

- MM. PIFFAULT, professeur ..... *Président*
- SIGALAS, professeur .....
- BLANQUET, Maître de Conférences } *Juges*
- MASQUELIER, Maître de Conférences

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1950

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1949-1950 — N° 116

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE DE LA PERMÉABILITÉ CHEZ LES ANIMAUX IRRADIÉS

Travail de l'Institut de Biologie Physico-Chimique de Paris
Laboratoire de Mme LOURAU
(Service de M. le Professeur LACASSAGNE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Juillet 1950

PAR

Pierrette, Marguerite, Jeanne MEYNIEL, née LESCURAT

CHIRURGIEN DENTISTE

Née à Bordeaux (Gironde), le 9 Février 1925

Examinateurs de la Thèse :

- MM. PIFFAULT, professeur ..... *Président*
- SIGALAS, professeur .....
- BLANQUET, Maître de Conférences } *Juges*
- MASQUELIER, Maître de Conférences

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1950

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PARY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique medicale	DUPÉRIÉ, CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	CHELLE
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	N. .
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie), TAYEAU (Chimie biologique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

MAITRE DE CONFÉRENCES :

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC, DUBARRY, F.-J.TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LÉVY
Chirurgie générale	POUYANNE, LAUMONIER, CHAVANNAZ
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON, CHASTRUSSE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	MAHON
Puériculture	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI, COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MONSIEUR J. MASQUELIER

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Témoignage amical.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. BLANQUET

MAITRE DE CONFÉRENCES DE PHYSIQUE

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

Avec l'expression de ma profonde amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

En témoignage de mon profond
respect et de ma reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. PIFFAULT

PROFESSEUR DE PHYSIQUE MÉDICALE ET PHARMACEUTIQUE

CROIX DE GUERRE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Vous avez suivi avec un intérêt affectueux le développement de ce travail.

Vous me faites l'honneur de présider sa soutenance.

Je suis profondément touchée que vous reportiez sur moi la confiance et l'intérêt que vous avez toujours témoignés à mon mari.

Veuillez accepter l'expression de ma très grande reconnaissance.

AVANT-PROPOS

Avant l'exposé de ce travail, nous tenons à témoigner notre profonde reconnaissance et notre amitié respectueuse à :

Mme Lourau-Pitres qui nous a accueillie dans son laboratoire, malgré les difficultés matérielles de tous ordres, et qui nous a largement aidée de sa très grande expérience;

M. le Capitaine de Frégate Demeocq, qui s'est intéressé particulièrement à notre travail.

Nous exprimons également nos profonds remerciements à :

M. Bonet-Maury qui nous a permis de réaliser la partie radiochimique de ce travail;

M. de Mende qui a bien voulu se charger des électrophorèses;

Mme Lartigue et à Mlle Estienne qui nous ont toujours aidée avec beaucoup d'amabilité;

M. le Docteur Nizza qui a partagé avec nous de nombreuses journées de labeur.

CONTRIBUTION EXPÉRIMENTALE A L'ÉTUDE DE LA PERMÉABILITÉ CHEZ LES ANIMAUX IRRADIÉS

INTRODUCTION

L'action primaire des radiations ionisantes sur la cellule vivante dépend des probabilités d'atteinte de zones sensibles, comme l'ont mis en évidence Holweck et Lacassagne [1, 2].

Cependant, certaines modifications, qui apparaissent après un temps de latence, ne peuvent s'expliquer que par la pénétration intra-cellulaire ou intra-nucléaire de substances toxiques formées par irradiation du milieu, vraisemblablement de l'eau oxygénée dont le rôle important dans la genèse des lésions a été souligné par Piffault [3].

Dans le même ordre d'idée, on a pu, par irradiation préalable du milieu de culture, obtenir des mutations géniques sur certaines bactéries.

La radio-sensibilité cellulaire étant sous la dépendance de facteurs internes et de facteurs liés à l'état chimique du milieu, on comprend l'importance de l'étude du phénomène de la perméabilité cellulaire.

Les premiers travaux relatifs aux modifications de la perméabilité sous l'action des rayons X ont été réalisés par Packard [4], sur les unicellulaires; chez des paramécies préalablement colorées par le rouge neutre, cet auteur constate une augmentation de la vitesse de décoloration par des solutions d'ammoniaque diluées, après irradiation.

De même, Lehmann et Wels [5] signalent une augmentation de la perméabilité des globules rouges de bœuf pour le chlore.

A l'échelle animale, Kroetz [6] met en évidence une augmentation de la perméabilité de la peau de grenouille pour le chlore et le glucose sous l'action des rayons X.

Le même auteur [7], injectant une solution de Ringer dans le péritoine du lapin, signale une augmentation de la perméabilité aux protéines et au potassium, immédiatement après exposition à une dose massive de rayons X.

L'importance du syndrome hémorragique mis en évidence pour la première fois par Lacassagne, Lates et Lavedan [8] chez les animaux irradiés, a été soulignée par tous les auteurs récents qui ont remis en honneur ces problèmes de la perméabilité.

Les faits observés chez l'animal sont moins homogènes que chez les unicellulaires : la discordance s'explique par la diversité des méthodes et du matériel utilisés.

Mais, dans tous les cas étudiés, il s'agit d'une modification de la perméabilité suivant immédiatement l'exposition à une dose locale massive de rayons X, ou à une dose générale, incompatible avec une survie prolongée. Or, les thérapeutiques modernes, telles que la rutine, les antihistaminiques de synthèse et même l'acétate de désoxycorticostérone ne présentent d'intérêt que chez les sujets ayant été exposés à une irradiation générale compatible avec une survie.

En conséquence, nous limiterons le cadre de notre travail à l'étude des modifications de la perméabilité sur des animaux ayant reçu une dose de rayons X en irradiation générale légèrement inférieure à la dose léthale seuil.

Ceci nous a permis d'introduire dans cette étude un nouveau facteur : le temps.

Avant d'exposer nos recherches, nous rappellerons brièvement les expériences grâce auxquelles la perméabilité de la paroi péritonéale a été mise en évidence.

Le fait important, dont la dialyse péritonéale est l'application, est que le péritoine est perméable à l'eau, aux sels et aux petites molécules telles que le glucose et l'urée.

Ce fait a été établi par de nombreux travaux; ils sont exposés dans l'ouvrage de Régnier [9]; nous en rappellerons les principaux.

Dès 1895, Orlow [10], développant les travaux de Heindenhain, constate qu'un liquide hypotonique introduit dans le péritoine ne se résorbe pas avant d'être devenu *isotonique* : les sels diffusent du sang dans la cavité abdominale. Inversement, Cohnheim [11, 12, 13 et 14] montre que si la solution injectée est hypertonique, l'eau filtre et rétablit l'isotonie. Lorsque le liquide introduit est isotonique, les échanges ne cessent pas pour autant : les sels, le glucose, l'urée passent dans les deux sens, de sorte qu'à l'équilibre le liquide péritonéal contient, en même proportion, tous ces éléments du sang. Pollak [15], Putnam [16], Cohnheim [11, 12, 13 et 14], Asher [17] et Wertheimer [18] ont précisé les conditions dans lesquelles se fait l'équilibre du sang et du liquide péritonéal. Ces auteurs ont apporté à la composition du sang des modifications variées : ils ont abaissé la glycémie par des injections d'insuline ou l'ont élevée en perfusant l'animal avec une solution hypertonique de glucose, ou encore ils ont introduit dans le liquide de perfusion de grandes quantités de NaCl ou d'urée. Ils ont constaté que la vitesse de passage du glucose, de l'urée ou des sels, ainsi que la concentration de tous ces éléments dans le liquide péritonéal, suivent toujours les modifications imposées à la composition du sang. D'autre part, Clark [19] a montré que la résorption des diverses substances introduites dans le péritoine est d'autant plus lente que leur poids moléculaire est plus grand, qu'elle diminue avec le temps et avec la quantité de liquide injectée.

Ces expériences tendent donc à montrer que les échanges entre le sang et le liquide péritonéal sont régis par les lois

purement physiques de l'osmose et de la diffusion. Or, il n'en est rien.

Asher [17], dont la contribution à ce problème est fort importante, a montré que la paroi péritonéale est perméable à de grosses molécules non dialysables. Des protéines injectées se résorbent, et leur vitesse de résorption est réglée par la concentration des protéines du sang. En particulier, elle est abaissée par une saignée.

On est donc amené à attribuer à la paroi même du péritoine un rôle actif dans ces échanges. Ce rôle avait été pressenti par Orlow [10]. Cet auteur explique en effet, par une lésion de l'endothélium, l'inhibition de la résorption des cristalloïdes qu'il observe lorsqu'il ajoute du fluorure de sodium au liquide introduit dans le péritoine.

D'autres observations confirment le rôle actif des cellules endothéliales. Engel et Kerekes [20], par exemple, ont montré que si l'on classe les colorants d'après leur vitesse de passage à travers la paroi péritonéale, ils se partagent en deux groupes, non point d'après la grosseur de la molécule, mais d'après leurs affinités chimiques : les colorants acides passent facilement, les colorants basiques pénètrent à l'intérieur des cellules et filtrent très peu.

Nous mentionnerons, enfin, quelques travaux qui mettent en évidence une influence du système nerveux sur la résorption des liquides intrapéritonéaux.

La vitesse de résorption serait diminuée par la section du sympathique (Stahnke [21]) et des nerfs splanchniques, ou par l'anesthésie à la cocaïne (Hara [22]) ; elle serait accélérée par la section du vague (Stahnke [21]). Mais peut-être ne s'agit-il là que de modifications circulatoires et non de modifications de la perméabilité cellulaire comme l'a fait remarquer Régnier [9].

De ces expériences, nous retiendrons les points suivants : la paroi péritonéale est perméable dans les deux sens à l'eau, aux cristalloïdes et aux protéines; une solution introduite dans le péritoine ne se résorbe qu'après un temps de

latence pendant lequel elle devient isotonique; enfin, la résorption des solutions injectées, des sels, des protéines, des colorants dépend des lois physiques d'osmose et de diffusion, mais aussi de facteurs physiologiques, en particulier de l'intégrité des capillaires et de l'endothélium péritonéal.

TECHNIQUES GÉNÉRALES

Il n'existe, à notre connaissance, qu'une seule publication sur les modifications de la perméabilité de la membrane péritonéale à l'eau, aux sels et aux protéines, chez les animaux irradiés : celle de KROETZ [7], que nous avons mentionnée dans le paragraphe précédent.

L'auteur étudie le passage des protéines et des sels, du sang vers la cavité péritonéale, chez des Lapins ayant reçu une irradiation massive et générale de rayons X.

La mort de ces animaux se produisant dans les trois à six jours consécutifs, son étude se limite au jour même et au lendemain de l'irradiation.

Pour éviter cette mort rapide, nous avons exposé nos Cobayes à une dose de rayons X légèrement inférieure à la dose léthale seuil.

Nous avons utilisé des animaux mâles, de pelage identique, provenant du même élevage et ayant des poids sensiblement comparables.

Nos expériences d'orientation ont porté sur des Cobayes normaux et sur des Cobayes irradiés depuis plus de six semaines. Nous n'avons d'ailleurs constaté aucune différence entre ces derniers et les animaux témoins.

La nourriture, identique pour tous, est constituée par de l'avoine, du son et du choux. Nous évitons ainsi les variations du seuil de léthalité dont l'importance a été mise en évidence par M^mes^ LOURAU et LARTIGUE [23].

Les caractéristiques du tube à rayons X sont les suivantes : voltage, 180 kw.; intensité, 10,5 mA.; débit, 64 r./m.; distance

anticathode animal, 65 cm. Le rayonnement n'est pas filtré.

Les animaux, placés par deux dans des boîtes en bois de 18 cm. × 17 cm., reçoivent une irradiation unique de tout le corps.

La dose est mesurée à l'aide d'une chambre d'ionisation placée au contact de la boîte. La dose reçue par l'animal est ainsi légèrement inférieure à la dose mesurée dans l'air, bien que le rayonnement diffusé de retour ne soit pas négligeable.

Toutes nos mesures sont réalisées dans les mêmes conditions, avec le même appareil, donc rigoureusement comparables entre elles. Afin de pouvoir suivre nos animaux plusieurs jours après l'irradiation, nous avons choisi comme dose la dose léthale seuil.

Nous entendons par dose léthale seuil la dose de rayons X compatible avec la survie de l'animal, mais toujours suffisante pour produire des lésions typiques et contrôlables, telles que l'anémie et des pétéchies.

Notre étude portant sur une durée de plusieurs mois, nous avons utilisé, pour déterminer cette dose, les courbes expérimentales de Mme Lourau, les chiffres donnés par les ouvrages classiques ne tenant compte ni des variations dues à la nourriture, ni des variations saisonnières, dont les travaux récemment publiés, ou actuellement en cours, soulignent l'importance.

Les animaux reçoivent une dose variant de 400 à 600 r., alors que la dose léthale moyenne a varié de 850 à 1.100 r., à l'époque de notre expérimentation.

Parmi les différents moyens d'investigation de la perméabilité qui s'offraient à nous, nous avons retenu une méthode quantitative pour la résorption de l'eau, et pondérale pour le passage des protéines.

Les méthodes basées sur la diffusion des colorants ont l'avantage d'être plus rapides, mais elles donnent des résultats moins facilement analysables sur les animaux irradiés,

à cause de la pénétration des colorants dans les cellules, et de leur légère toxicité.

Nous entendons par perméabilité la plus ou moins grande facilité de passage de diverses molécules d'une solution dans une autre, à travers une membrane qui les sépare. La membrane péritonéale nous a paru se rapprocher des conditions idéales.

En effet, à condition d'opérer pendant des temps relativement courts, lorsqu'on injecte une solution de chlorure de sodium isotonique dans la cavité péritonéale, on peut admettre en première approximation que le nombre des compartiments en équilibre est de deux : d'une part, le plasma, d'autre part, le liquide injecté.

Nous savons que la résorption d'un liquide injecté dans la cavité péritonéale ne commence qu'après établissement de l'isotonie. Or, le temps nécessaire à cet établissement sera d'autant plus court que la quantité de liquide sera plus petite, et que sa composition chimique sera plus voisine de celle du sang.

Nous avons donc injecté 5 cm^3 de solution de chlorure de sodium isotonique. Cette quantité peut paraître faible, mais elle a le gros avantage de ne pas produire une trop forte surpression susceptible de modifier la cinétique de résorption. De plus, la vitesse de résorption augmentant avec la quantité injectée, l'erreur relative que l'on commet sur la mesure des quantités de liquide résiduel est inférieure à celle que l'on commettrait en injectant de fortes quantités de liquide.

La perméabilité de la membrane, dépendant de la composition chimique des milieux en équilibre, et des propriétés physiologiques de la membrane, notre étude portera non seulement sur la vitesse de passage des molécules et leur nature, mais également sur les variations de la composition chimique du sang sous l'action des radiations.

Nous limiterons notre étude au passage de l'eau, des protéines et du chlorure de sodium.

Notre travail porte sur des animaux normaux et irradiés.

Les animaux sont maintenus à jeun vingt-quatre heures avant l'injection, pour éviter de grosses variations du métabolisme.

Pendant l'injection intrapéritonéale, l'animal est maintenu la tête en bas; le liquide est poussé lentement, en prenant soin de ne pas faire pénétrer l'aiguille trop profondément pour éviter de léser les viscères; ce dernier point est particulièrement important chez les animaux irradiés qui ont un cadre colique fragile et souvent très hypertrophié, même après un jeûne de longue durée.

L'animal est sacrifié de 20 à 100 minutes après l'injection.

Le sang est recueilli sur citrate. Le liquide péritonéal est également prélevé sur citrate, à l'aide d'une pipette à boule, après laparotomie médiane, en prenant soin de maintenir l'animal légèrement incliné pour éviter les pertes de liquide.

Cette technique permet de recueillir la totalité du liquide résiduel et de se rendre compte de l'importance des lésions péritonéales dues à l'irradiation.

Pour chaque animal, nous avons pratiqué les recherches suivantes :

1° Mesure de la quantité de liquide péritonéal non résorbé;

2° Dosage des protéines totales du liquide péritonéal;

3° Dosage des protéines totales du sang;

4° Numération globulaire du liquide péritonéal.

Enfin, chez un certain nombre d'animaux, nous avons fait un examen histologique du culot de centrifugation des liquides péritonéaux.

5° Nous avons fait procéder à des examens électrophorétiques de liquides péritonéaux; nous avons pratiqué, de plus, quelques dosages des chlorures sanguins.

Les protéines du plasma et du liquide péritonéal ont été dosées par la méthode de Delsal [24] :

Extraction des lipides par le solvant méthylal-méthanol;

Séparation du précipité protéidique par centrifugation et décantation;

Elimination des chlorures par redissolution dans l'eau du culot de centrifugation;

Reprécipitation par le mélange méthylal-méthanol;

Redissolution et reprécipitation;

Evaporation et pesée.

ÉTUDE DE LA VITESSE DE RÉSORPTION DE L'EAU

Nous rapporterons et discuterons dans ce paragraphe les résultats expérimentaux relatifs à la vitesse de résorption de l'eau d'une solution de chlorure de sodium isotonique injectée dans la cavité péritonéale de Cobayes normaux ou irradiés.

Les Cobayes témoins, préparés selon la technique décrite dans le paragraphe précédent, sont sacrifiés au bout de temps variant de 2 à 100 minutes.

Dans le tableau I, nous avons fait figurer les volumes de liquide résiduel obtenus chez les Cobayes témoins.

Les Cobayes irradiés sont utilisés entre le premier et le vingt et unième jour après l'irradiation.

La technique expérimentale est la même que pour les animaux témoins, mais les irradiés ont été sacrifiés à des intervalles variant de 2 à 80 minutes seulement, en raison de la trop faible quantité de liquide résiduel, au bout de 100 minutes.

Dans le tableau II figurent les volumes des liquides résiduels chez les animaux irradiés.

Les résultats obtenus ont permis de grouper les animaux en quatre séries, selon le nombre de jours après l'irradiation.

TABLEAU I

ANIMAUX NORMAUX. — LIQUIDES PÉRITONÉAUX.

Temps après injection	Volume de liquide recueilli (en cm³)									Moyennes
2'	5	4,1	4	4,2	4,5	3,8	4,8	»	»	4,3 ± 0,19
20'	3,6	3,9	4,3	3,8	4,1	3,9	4	»	»	3,95 ± 0,09
40'	3,1	3,4	3,3	2,9	3,2	3	2,8	3,5	3,2	3,1 ± 0,18
60'	2,4	2,5	3	2,8	2,6	2,6	2,2	2,9	»	2,55 ± 0,15
80'	2,2	2,4	2,1	1,9	2	»	»	»	»	2,1 ± 0,11
100'	1,7	2	1,6	1,4	1,4	»	»	»	»	1,62 ± 0,07

TABLEAU II

ANIMAUX IRRADIÉS.

VOLUME DES LIQUIDES PÉRITONÉAUX RECUEILLIS (EN CM³).

Temps après irradiation :		Temps après injection : 2'	20'	40'	60'	80'
1-2 jours		»	3,6	2,9	»	2,3
		»	4	»	»	»
	Moyennes ...	»	3,8	2,9	»	2,3
3-6 jours		»	3,8	3,3	2,4	»
		»	3,3	3,1	2,2	»
		»	»	2,8	»	»
		»	»	3,2	»	»
	Moyennes ...	»	3,5	3,1	2,3	»
7-14 jours		4,4	3,2	2,7	1,7	1,3
		»	2,8	1,6	1,7	1,7
		4,2	2,6	2	1,8	2
		»	2,1	2,5	2	1,5
		»	2,7	1,7	»	»
		»	3	1,8	»	»
		»	2,8	2,2	»	»
		»	»	2,6	»	»
		»	»	2	»	»
	Moyennes ...	4,3	2,7 ± 0,13	2,1 ± 0,13	1,8	1,6
21 jours		»	2,8	»	»	»

Nous avons tracé les courbes suivantes, dans lesquelles nous avons porté en abscisse le temps après l'injection intrapéritonéale, et en ordonnée les moyennes des volumes de liquide résiduel.

La courbe en trait plein est celle des animaux témoins; la courbe en pointillé, celle des animaux irradiés utilisés

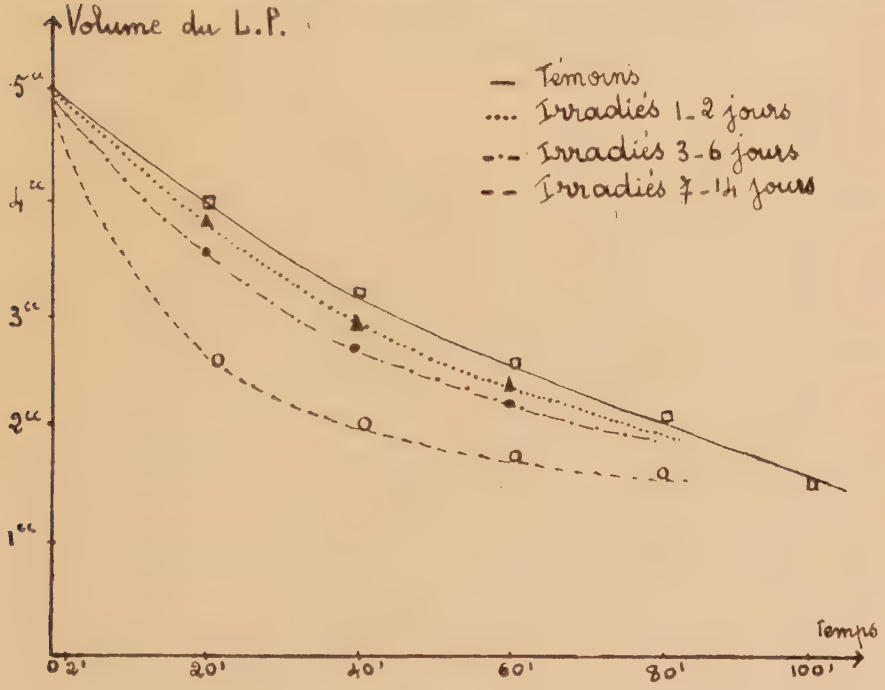

FIG. 1.

Vitesse de résorption de l'eau : animaux normaux et irradiés.

entre le premier et le troisième jour; la courbe en pointillé et trait, celle des animaux de trois à six jours; la courbe en traits, celle des animaux entre le septième et le quatorzième jour.

L'examen des résultats et des courbes permet de conclure que :

du premier au sixième jour après l'irradiation, la vitesse de résorption de l'eau est sensiblement comparable à celle des animaux normaux;

— du septième au quatorzième jour, on note une augmentation très nette de la vitesse de résorption chez les animaux irradiés par rapport aux animaux témoins.

Alors que chez les animaux normaux la résorption n'est pas sensiblement commencée au bout de 20 minutes, chez les animaux irradiés après sept jours, la quantité résorbée au bout de 20 minutes est déjà assez importante.

Nous nous sommes demandé si nos résultats étaient significatifs.

Pour cela, nous avons calculé l'erreur standard des séries les plus importantes.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma D^2}{n(n-1)}}$$

D étant la différence entre chaque détermination et la moyenne, et n le nombre d'animaux de chaque série.

Dans toutes les séries considérées, 95 % de nos résultats sont compris dans l'intervalle $M \pm 2\sigma$, M étant la moyenne.

Enfin, l'analyse statistique montre que l'augmentation de la vitesse de résorption de l'eau, chez les séries d'irradiés de sept à quatorze jours, au bout de 20 et 40 minutes après l'injection, est significative par rapport aux séries des témoins correspondants $p < 0{,}01$ (p étant la probabilité calculée d'après les tables de Fischer).

La comparaison des séries de 60 et 80 minutes montre que la probabilité subsiste, mais moins grande pour que la différence soit significative entre les séries de témoins et les séries correspondantes d'irradiés.

ÉTUDE DE LA PERMÉABILITÉ AUX PROTÉINES

Nous étudierons le passage des protéines du plasma sanguin à travers la membrane péritonéale, vers une solution de chlorure de sodium isotonique injectée dans la cavité abdominale du Cobaye.

On ne trouve dans la bibliographie que très peu de précisions sur le passage des molécules de protéines à travers la membrane péritonéale.

On sait, depuis les travaux de Asher [17], que des albumines injectées dans la cavité abdominale du Lapin passent dans le sang; Kroetz [7] signale une augmentation de la vitesse de passage des protéines et une augmentation de la concentration des protéines chez les animaux, immédiatement après l'irradiation.

Mais la question de savoir si toutes les molécules de protéines, quelle que soit leur taille, passent à travers ce filtre, n'est pas résolue.

Aussi, avons-nous envisagé les points de vue quantitatif et qualitatif.

De plus, connaissant l'influence des modifications chimiques du sang sur les modifications du liquide péritonéal, nous ferons d'abord l'étude quantitative des protéines du plasma sanguin chez les animaux normaux et irradiés.

Nous envisagerons ensuite les modifications quantitatives des protéines du liquide péritonéal chez ces mêmes animaux, et nous essaierons, par une étude qualitative, de

préciser la sélectivité de la membrane vis-à-vis des protéines de poids moléculaire différent.

Le sang est recueilli sur citrate, puis centrifugé, le dosage des protéines du plasma est effectué selon la méthode de Delsal [24] décrite au paragraphe relatif aux techniques générales.

Nos dosages ont porté sur 34 animaux normaux et 36 irradiés.

Le tableau III groupe les résultats.

Pour faciliter la lecture, nous avons réparti nos résultats en trois groupes, comme pour l'étude de la vitesse de résorption de l'eau.

Les chiffres représentent la concentration en grammes par litre des protéines dans le plasma.

TABLEAU III

Quantité de protéines dans le sang : animaux normaux et irradiés. Nombre d'animaux : normaux, 34; irradiés : 36.

	Protéines du sang (en g./l.)									Moyennes
Animaux normaux.	53,5	52	59	53,5	54,2	49	50,5	49,5	52,5	52,9 ± 1,09
	51,4	56,4	46,7	54,5	58	70	51,6	44	56,5	
	49	52,5	51,4	53	49,5	59,5	53,5	49	70,2	
	52	46	40	46,4	61,7	49,5	58,9	»	»	
Animaux irradiés. 1-6 jours	56,5	49,3	70	60,8	53	56,5	53,5	50	57,3	54,8 ± 1,42
	48,5	54,8	54,6	»	»	»	»	»	»	
7-14 jours	75	66,7	63	52,4	66,1	65,2	60	49,8	68	69,9 ± 1,91
	67,3	71,5	56,3	66	97,8	87	64,8	66,4	71,3	
	57	78,6	66	83,2	75	63,5	»	»	»	

De ces résultats, nous pouvons dégager les faits suivants :

La quantité des protéines totales du plasma sanguin reste constante les premiers jours après l'irradiation.

Elle s'accroît ensuite d'une manière sensible, à partir du

septième jour, pour devenir maxima du neuvième au quatorzième jour.

La comparaison des moyennes de la teneur en protéines chez les irradiés et chez les normaux, après le sixième jour, met en évidence une augmentation de l'ordre de 15 p. 100 du poids des protéines totales.

Les traités modernes de radiobiologie donnent des résultats contradictoires sur les variations de la teneur en protéines du plasma sanguin chez les animaux irradiés.

Le seul travail précis dont nous avons eu connaissance est celui de Prosser [25] qui, chez trois Chiens, trouve une augmentation des protéines chez un même animal examiné avant et après irradiation, l'augmentation étant de 20 p. 100 environ.

La probabilité $0{,}01 < p < 0{,}05$, établie d'après les tables de Fischer, montre que la différence entre la série des animaux normaux et la série des animaux irradiés après le septième jour est significative. Par contre, il n'existe aucune différence significative $p > 0{,}05$ entre la série des animaux témoins et la série des animaux irradiés étudiés immédiatement après irradiation.

Après avoir étudié les modifications quantitatives des protéines du plasma, nous rapporterons les résultats expérimentaux relatifs à la teneur en protéines des liquides péritonéaux.

Deux points particuliers relatifs aux liquides péritonéaux sont nécessaires à l'étude de la perméabilité :

— d'une part, la connaissance du poids de protéines totales du liquide péritonéal, c'est-à-dire le produit de la concentration par le volume recueilli;

— d'autre part, la connaissance de la vitesse de passage des protéines à travers la membrane péritonéale.

Dans ce but, nous avons prélevé le liquide résiduel de la cavité péritonéale des animaux normaux ou irradiés de 2 à 100 minutes après une injection intrapéritonéale de 5 cm^3 d'une solution de chlorure de sodium isotonique.

Après mesure du volume recueilli, le dosage est effectué sur 1 cm^3, selon la méthode de Delsal [24]. Les résultats relatifs aux animaux témoins sont groupés dans deux tableaux.

Dans le tableau IV figure la concentration, en grammes par litre, dans le liquide péritonéal.

Les quantités totales de protéines sont rapportées dans le tableau V.

Avant d'aborder l'examen des résultats relatifs aux animaux normaux, nous donnerons les chiffres expérimentaux des animaux irradiés.

TABLEAU IV

Animaux normaux :
concentration des protéines des liquides péritonéaux.
Nombre d'animaux : 40.

Temps après injection	Quantité de protéines en g./l.									Moyennes
2'	3	3,4	2,6	2,4	3,4	2,7	»	»	»	2,9 ± 0,17
20'	4,1	3,8	6	4,2	5,2	3,6	4,3	»	»	4,45 ± 0,31
40'	7,1	6,9	7,6	8,1	6,8	7	8,4	8,3	6,6	7,65 ± 0,25
60'	8,8	8,6	8,1	7,9	8,3	9,1	8,5	8,1	»	8,4 ± 0,14
80'	8,9	8,7	10,1	9,2	8,4	»	»	»	»	9 » ± 0,17
100'	11,2	9,3	10,2	11,6	11,1	»	»	»	»	10,7 ± 0,41

TABLEAU V

Animaux normaux :
Quantité totale de protéines dans les liquides péritonéaux.
Nombre d'animaux : 40.

Temps après injection	Quantité totale de protéines en mg.									Moyennes
2'	15,12	13,91	10,42	10,15	14,4	11,81	»	»	»	12,6 ± 0,87
20'	14,75	14,82	25,8	15,16	21,32	14,05	17,2	»	»	17,5 ± 1,67
40'	22,01	23,46	25,08	23,49	21,76	21	23,52	29,05	21,12	23,4 ± 0,84
60'	21,12	21,50	24,3	22,12	19,18	23,66	18,70	23,49	»	21,78 ± 0,63
80'	19,58	20,88	21,21	17,38	16,8	»	»	»	»	19,17 ± 0,89
100'	19,04	18,6	16,32	16,24	15,51	»	»	»	»	17,16 ± 0,66

Dans le tableau VI figurent les concentrations en protéines chez les animaux irradiés. Les animaux sont répartis en trois groupes, selon leur nombre de jours après l'irradiation.

TABLEAU VI

CONCENTRATION DES PROTÉINES (EN G. PAR LITRE) DANS LES LIQUIDES PÉRITONÉAUX DES ANIMAUX IRRADIÉS. NOMBRE D'ANIMAUX : 38.

Temps après irradiation :	Temps après injection : 2'	20'	40'	60'	80'
1-2 jours	»	5,1	8,8	»	10,3
	»	4,6	»	»	»
Moyennes	»	4,8	8,8	»	10,3
3-6 jours	»	8,4	7,5	9,8	»
	»	5,6	7,4	13	»
	»	»	8,6	»	»
	»	»	11,2	»	»
Moyennes	»	7	8,6	11,4	»
7-14 jours	»	6,8	9,6	14,1	14,6
	4,4	8,3	14,3	13,2	15,2
	»	6,6	13,6	12,5	11,3
	4,2	8,9	11,8	15,1	13,7
	»	7,5	13,3	»	»
	»	6,9	14,1	»	»
	»	»	12,5	»	»
	»	»	12,1	»	»
	»	»	11,5	»	»
Moyennes	4,3	7,5 ± 0,12	12,7 ± 0,12	13,7	13,7
21 jours	4	7,1	»	»	»

Dans le tableau VII nous avons rapporté les quantités totales des protéines.

TABLEAU VII

QUANTITÉ TOTALE DE PROTÉINES (EN MG.) DANS LES LIQUIDES PÉRITONÉAUX DES ANIMAUX IRRADIÉS. NOMBRE D'ANIMAUX : 38.

Temps après irradiation :	Temps après injection : 2'	20'	40'	60'	80'
1-2 jours	»	18,36	27,72	»	23,69
	»	18,4	»	»	»
Moyennes	»	18,38	27,72	»	23,69
3-6 jours	»	»	24,75	24,16	»
	»	18,48	22,94	28,6	»
	»	»	24,08	»	»
	»	»	35,8	»	»
Moyennes	»	18,48	26,89	»	»
7-14 jours	»	21,76	25,92	24,99	18,98
	14,1	23,2	22,88	27,4	25,8
	»	17,16	27,2	22,5	22,6
	13,8	18,69	29,5	30,2	20,55
	»	20,25	22,61	»	»
	»	20,7	25,38	»	»
	»	»	27,5	»	»
	»	»	31,46	»	»
	»	»	23	»	»
Moyennes	13,9	20,2 ± 0,92	26,1 ± 1	26,2	21,9
21 jours	12,8	19,88	»	»	»

99 % de nos résultats sont compris dans l'intervalle $M \pm 3\sigma$.

Pour pouvoir discuter plus aisément nos résultats, nous

avons construit les courbes suivantes, dans lesquelles nous avons porté en abscisse le temps après l'injection intra-péritonéale, et en ordonnée les teneurs en protéines totales du liquide péritonéal.

La courbe en traits est la courbe relative aux animaux témoins; la courbe en pointillé, celle des animaux irradiés depuis au moins sept jours.

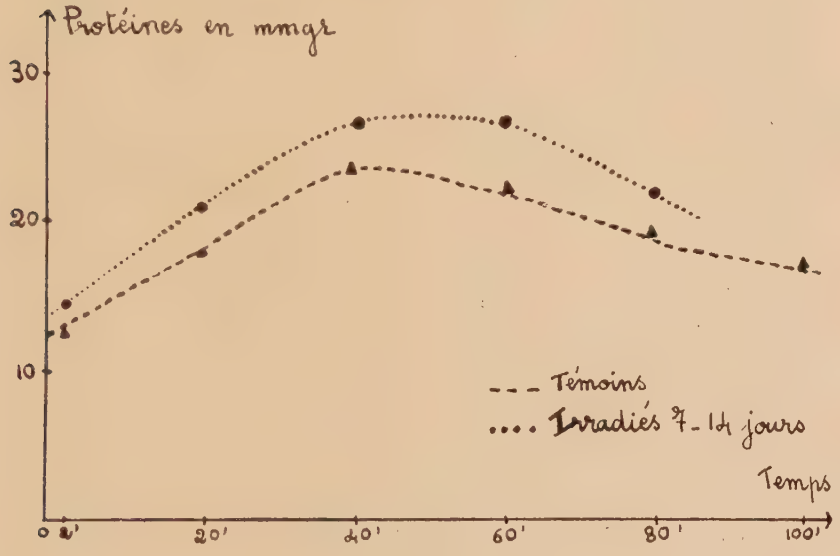

FIG. 2.

Quantités de protéines totales dans le liquide péritonéal, en fonction du temps : animaux normaux et irradiés.

Nous n'avons pas reporté sur la figure la courbe des irradiés du premier au septième jour, qui se confond pratiquement avec celle des témoins.

Aussi bien chez les animaux normaux que chez les irradiés, l'examen des chiffres fait ressortir deux faits très importants :

Chez les animaux sacrifiés immédiatement après l'injection, la concentration en protéines est relativement élevée et l'on est surpris de constater que la quantité totale de protéines trouvée à ce moment là n'est pas beaucoup plus faible que celle trouvée vingt minutes plus tard.

De plus, bien que la concentration en protéines dans le liquide résiduel augmente régulièrement, la quantité totale n'est pas modifiée d'une manière sensible, car la quantité de liquide résiduel diminue progressivement.

Nous définirons la vitesse de passage des protéines par la quantité filtrant dans un temps donné.

En considérant les quantités totales de protéines, à des intervalles de temps réguliers entre 2 et 80 minutes après l'injection, on obtient, en effectuant la différence entre deux quantités voisines, la variation relative de la teneur en protéines pendant l'intervalle de temps considéré.

Le tableau suivant donne ces variations et leur sens.

Temps après injection	2 à 20'	20 à 40'	40 à 60'	60 à 80'
Animaux normaux..	+ 4,9	+ 5,9	— 1,62	— 2,61
Animaux irradiés...	+ 6,3	+ 5,9	+ 0,1	— 4,7

La vitesse de passage des protéines est relativement importante pendant les premières 40 minutes, chez les témoins et chez les irradiés.

Il n'est pas possible de constater une différence très nette de la vitesse de passage entre les animaux normaux et les animaux irradiés. Toutefois, la quantité filtrant dans les 20 premières minutes est plus grande chez les irradiés que chez les témoins.

Si l'on considère la concentration des protéines dans l'unité de volume, on constate que cette concentration est légèrement plus élevée chez les animaux irradiés.

Nous avions pensé que cette augmentation de la quantité totale de protéines pouvait être due aux hémorragies qui sont toujours abondantes chez les animaux irradiés, en particulier du neuvième au quatorzième jour.

Nous avons donc compté les hématies dans le liquide recueilli dans la cavité abdominale.

Pour ne pas surcharger inutilement ce travail, nous ne donnerons pas les chiffres individuels, mais seulement les

moyennes qui sont de 2.620 au mm³ chez les normaux, et 4.240 au mm³ chez les irradiés.

Le nombre le plus élevé est de l'ordre de 50.000 au mm³.

Or, les numérations globulaires pratiquées sur le sang montrent que le chiffre moyen des hématies trouvées chez les Cobayes que nous avons examinés est de 5.000.000 au mm³.

On peut ainsi, par un calcul rapide, se rendre compte que les quantités de protéines du plasma qui peuvent être passées dans le péritoine sont comprises entre 1 et 10 p. 100 de la quantité totale des protéines du liquide péritonéal, c'est-à-dire de 0,2 à 2 mg., ce qui est négligeable, car nous avons pris soin d'éliminer les animaux hémorragiques.

Les travaux de Asher [17] nous ont suggéré que l'augmentation de la quantité totale de protéines chez les irradiés pouvait être liée à l'augmentation des protéines du sang.

Pour nous en assurer, nous avons calculé l'augmentation des protéines du sang et des protéines du liquide péritonéal provoquée par l'irradiation, et nous avons fait le rapport. Ce rapport est sensiblement égal à 1, puisque les protéines du sang augmentent de 16 p. 100, et les protéines du liquide péritonéal de 14 p. 100.

Il est donc possible que l'augmentation des protéines du sang suffise à expliquer l'augmentation des protéines du liquide péritonéal.

ÉTUDE ÉLECTROPHORÉTIQUE DES PROTÉINES DES LIQUIDES PÉRITONÉAUX

Les modifications quantitatives ne nous permettent pas de conclure à une augmentation de la perméabilité sous l'action des radiations, puisque l'augmentation des protéines du liquide péritonéal est sensiblement parallèle à celle des protéines dans le sang.

Nous nous sommes alors demandé si les protéines du liquide péritonéal sont les mêmes que celles du sang.

Pour résoudre cette question, nous avons soumis à l'électrophorèse, selon TISELIUS, des liquides péritonéaux d'animaux normaux et irradiés.

Le volume de liquide péritonéal nécessaire pour pratiquer une électrophorèse est de l'ordre de 15 cm^3; nous avons donc dilué des liquides péritonéaux, mais l'analyse des résultats ayant montré des différences peu accentuées, nous avons, par la suite, mélangé les liquides péritonéaux provenant de plusieurs animaux irradiés dans les mêmes conditions, avec les mêmes constantes et sacrifiés le même jour, après un temps de latence identique.

Nous aurions pu injecter des quantités supérieures de solution de chlorure de sodium isotonique, mais nous aurions modifié les conditions expérimentales, et nous n'aurions pu tenir compte des résultats obtenus relatifs à la résorption de l'eau et au passage quantitatif des protéines.

Les examens électrophorétiques n'ont été pratiqués que

sur des liquides péritonéaux dans lesquels le chiffre des hématies, au mm³, n'excédait pas 1.000, afin d'éliminer toutes les causes d'erreur dues à la présence possible de sérum sanguin. Les électrophorèses ont été faites au Centre d'électrophorèse du C. N. R. S., par M. DE MENDE.

Nous avons étudié les liquides d'animaux normaux et irradiés 2 minutes et 60 minutes après l'injection. Les liquides péritonéaux des animaux irradiés depuis moins de sept jours donnant des résultats électrophorétiques identiques à ceux des témoins, nous ne rapporterons que les résultats relatifs aux animaux irradiés depuis plus de sept jours.

Dans les deux premières colonnes du tableau suivant figurent les résultats des électrophorèses se rapportant aux animaux témoins et irradiés depuis plus de sept jours, chez lesquels le liquide péritonéal a été prélevé 2 minutes après l'injection. Les troisième et quatrième colonnes sont relatives aux électrophorèses des animaux chez lesquels le prélèvement a été effectué au bout de 60 minutes.

Nous avons désigné par un numéro d'ordre les fractions protéiniques selon leur mobilité. La constance des résultats et la comparaison avec les sérums permettent d'identifier la fraction 1 à l'albumine, les fractions 2, 3, 4 aux α globulines, la fraction 5 aux β globulines, et la fraction 6 aux γ globulines.

1 Témoins après 2'			2 Irradiés après 2'		3 Témoins après 60'		4 Irradiés après 60'	
Composants	Mobilités	pour 100	Mobilités	pour 100	Mobilités	pour 100	Mobilités	pour 100
1	5,8	64,7	5,7	45,3	5,4	60,4	5,5	45,5
2	4,6	10,3	4,9	14,6	4,7	10,1	4,9	13,3
3	4,2	6,1	4,1	9,6	4,1	7,4	4,3	7,7
4	3,5	3,6	3,3	8,2	3,5	3,4	3,7	8,6
5	2,6	9,1	2,4	10,1	2,5	9,3	2,9	12,2
6	0,7	8,2	0,9	12,2	0,4	9,5	0,8	12,7

Les diagrammes électrophorétiques numérotés 1, 2, 3, 4 se rapportent respectivement aux colonnes correspondantes.

On constate que la teneur en albumine des liquides des animaux irradiés est fortement diminuée par rapport à celle des animaux témoins. Par contre, la fraction globulinique est plus importante chez les irradiés.

Ces résultats ont été comparés à ceux obtenus sur les sérums correspondants dans les travaux entrepris par G. Meyniel et S. de Mende. Les auteurs ont constaté une diminution constante de l'albumine et une augmentation marquée des α globulines à partir du septième jour après l'irradiation.

Il semble donc que les variations quantitatives et qualitatives des protéines du liquide péritonéal soient parallèles à celles du sang.

Toutefois, il est intéressant de remarquer que la teneur en β et γ globulines est peu différente dans les liquides péritonéaux prélevés au bout de 2 minutes et dans ceux prélevés au bout de 60 minutes, avec cependant une légère augmentation chez les animaux irradiés par rapport aux témoins.

On peut donc penser que les fractions des globulines β et γ, légèrement moins importantes dans les liquides péritonéaux que dans les sérums correspondants, proviennent de la lyse d'éléments cellulaires présents dans les liquides.

Nous avons fait une étude histologique de nombreux culots de centrifugation. On note dans tous la présence de nombreux lymphocytes, de quelques polynucléaires et de cellules endothéliales. Mais la différence entre les animaux irradiés et les témoins est peu marquée, ce qui renforce notre hypothèse sur la provenance des β et γ globulines.

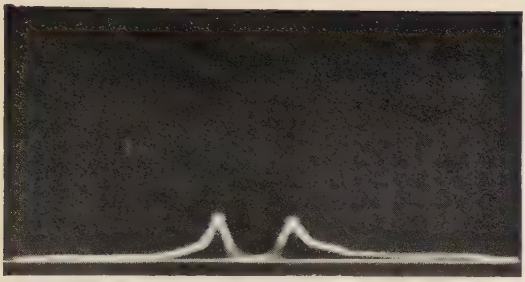

Diagramme 1.

Témoins : 2 minutes après l'injection.

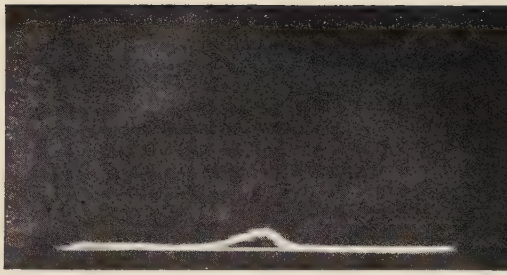

Diagramme 2.

Irradiés : 2 minutes après l'injection.

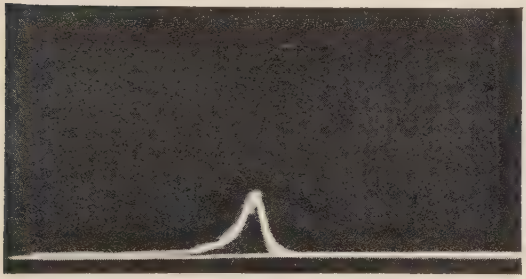

Diagramme 3.

Témoins : 60 minutes après l'injection.

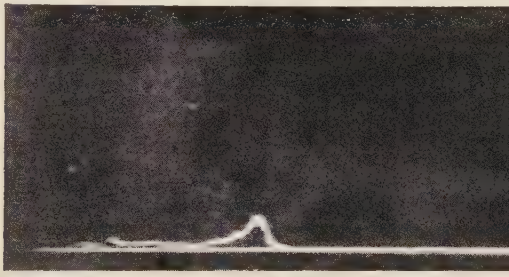

Diagramme 4.

Irradiés : 60 minutes après l'injection.

PERMÉABILITÉ A L'EAU ET AUX PROTÉINES ET DOSE LÉTHALE DE RAYONS X

Avant d'aborder l'étude du passage des sels, nous rapporterons les résultats relatifs aux animaux ayant reçu des doses léthales de rayons X variant de 750 à 2.000 r.

Dans tous les cas on note, comme l'avait trouvé KROETZ, une augmentation du taux des protéines totales du liquide péritonéal, sans augmentation marquée de la vitesse de résorption de l'eau.

Tous les animaux sont étudiés 40 minutes après l'injection de la solution isotonique dans la cavité abdominale; ils sont sacrifiés le jour même ou le lendemain de l'irradiation.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Doses (en r.)	750	750	1.000	1.000	2.000	2.000	Moyennes
Protéines du sang (en g./l.)	49,9	53,2	54,4	51,1	59,8	54,9	52,2 ± 1,9
Quantité totale des protéines du liquide péritonéal (en mg.).	29,3	26,28	39,6	32,7	36,7	39,9	34,66 ± 1,32
Volume du liquide résiduel (en cm^3)	3,5	3,2	3,3	2,9	3,2	2,8	3,3 ± 0,15

Il est possible que cette augmentation soit due à la lyse d'éléments cellulaires, d'une part, et à l'hyperémie, d'autre part.

Enfin, chez deux animaux ayant reçu une dose de 750 r. et sacrifiés au septième jour, on note une très forte augmentation du poids des protéines du sang et une accélération de la vitesse de résorption de l'eau.

Il semble donc que la perméabilité joue un rôle primordial aux doses égales ou supérieures à 1.000 r., mais son importance est sûrement moins grande pour les doses inférieures.

Les travaux très récents de Bonet-Maury [27], sur l'action des radiations sur les Souris, renforce notre hypothèse et montre qu'à partir de 1.000 r. l'action des radiations sur les êtres organisés est nettement plus toxique qu'aux doses inférieures.

ÉTUDE DE LA PERMÉABILITÉ AU CHLORURE DE SODIUM A L'AIDE DU RADIO-SODIUM (Na* 24)

Nous avons étudié la vitesse de passage du chlorure de sodium à travers la membrane péritonéale du Lapin, à l'aide du radio-sodium (Na*24).

Nous avons injecté 10 cm³ d'une solution isotonique dans la cavité péritonéale, et nous avons prélevé des échantillons de sang à des moments divers; l'activité de ces échantillons a été mesurée à l'aide du compteur de GEIGER-MULLER.

Cette méthode radiochimique présente sur les méthodes chimiques plusieurs avantages : la rapidité, d'une part, et la possibilité de suivre la vitesse de diffusion du sodium.

Nous savons, en effet, qu'à côté des modifications chimiques du sang et des modifications de la pression oncotique, la diffusion joue un rôle important dans la perméabilité.

Plusieurs raisons importantes ont déterminé le choix de ce sel :

1° Le sodium radio-actif, facile à manier à cause de sa faible toxicité, est un ion extracellulaire, comme l'ont montré les travaux classiques.

2° Sa période, qui est de 14,8 heures, est une période idéale : la décroissance est faible pendant la durée de l'expérience, mais suffisamment rapide pour qu'au bout de 100 heures la radio-activité résiduelle, chez l'animal, soit négligeable.

Ce qui permet d'utiliser des doses assez importantes sans

provoquer des lésions graves chez l'animal en expérience.

Nos animaux reçoivent dans le péritoine 10 cm³ de chlorure de sodium, dont l'activité calculée varie de 0,07 mC. à 0,17 mC., la dose toxique pour le Lapin étant, d'après HAMILTON [26], de 53 millicuries. La dose ainsi reçue par l'animal peut donc être considérée comme négligeable.

3° Le sodium 24* émet un rayonnement β de 1,4 millions électrons-volts, et des γ de 1,4 - 2,8 - 2,69 - 3,22 et 3,61 MeV, donc facilement détectables à l'aide du compteur de GEIGER-MULLER de type ordinaire.

Le chlorure de sodium provenant du service des radio-isotopes du C. E. A. a une activité moyenne variant de 0,7 mC. à 1,7 mC. par g.

La quantité de 1 g. de chlorure de sodium livrée est mise en solution dans 100 cm³ d'eau, afin d'obtenir une solution isotonique.

10 cm³ de la solution sont injectés dans la cavité péritonéale d'un Lapin à jeun depuis vingt-quatre heures. Après injection, le sang est prélevé dans une micropipette à rinçage, à des intervalles de temps réguliers, en ponctionnant une veine de l'oreille. Le sang prélevé est vidé dans une petite cuve d'aluminium contenant 2/10es de cm³ d'une solution de citrate.

Cette manière de prélever les échantillons demande un soin particulier, mais elle est beaucoup plus rapide que la technique courante qui consiste à peser les échantillons après les avoir desséchés.

Les échantillons prélevés sont déposés sur une platine chauffante. Lorsque l'échantillon est sec, la cupule est placée sur un rectangle de carton; les bords de la cuve sont rabattus, puis on recouvre au moyen de cellophane, pour éviter les pertes et les contaminations extérieures.

On a naturellement pris soin de numéroter les échantillons et de noter l'heure du prélèvement correspondant.

L'échantillon ainsi obtenu est une couche mince dont la « self-absorption » est négligeable. Ses dimensions permet-

tent de l'enrouler aisément autour du compteur de Geiger-Muller, ce qui permet de négliger les corrections géométriques.

Nous avons mesuré chaque fois l'activité de la solution que nous injections, en diluant la solution mère au 1/1.000e, et en prélevant un volume identique au volume du sang recueilli.

On procède ensuite à une préparation de l'étalon semblable à celle des échantillons.

L'activité de l'échantillon de radio-sodium fourni, variant d'une expérience à l'autre, on peut, en effectuant le rapport des activités des étalons, ramener tous les résultats à une activité déterminée.

Les résultats que nous rapportons sont tous ramenés à une activité de 1,5 mC. pour 1 g. de chlorure de sodium radio-actif, compte tenu des corrections de décroissance radio-active depuis le temps 0 jusqu'à la fin de l'expérience.

Notre étude porte sur quatre Lapins. Les animaux ont été étudiés comme témoins; ils ont ensuite reçu une irradiation unique de tout le corps, avec les caractéristiques physiques suivantes :

Voltage : 180 Kw.; intensité : 10,5 mA.; débit : 20 r./minute; distance anti-cathode animal : 75 cm. Le rayonnement n'est pas filtré.

Chaque animal a reçu une dose de 600 r., mesurée au dosimètre Siemens, la chambre d'ionisation étant placée sur l'animal.

Les animaux ont été suivis du premier au quatorzième jour après l'irradiation.

Les résultats obtenus sont résumés dans les courbes III, IV, V et VI.

Pour chaque animal, nous avons porté en abscisse les temps des prélèvements après l'injection, et en ordonnée les activités exprimées en coups/minute.

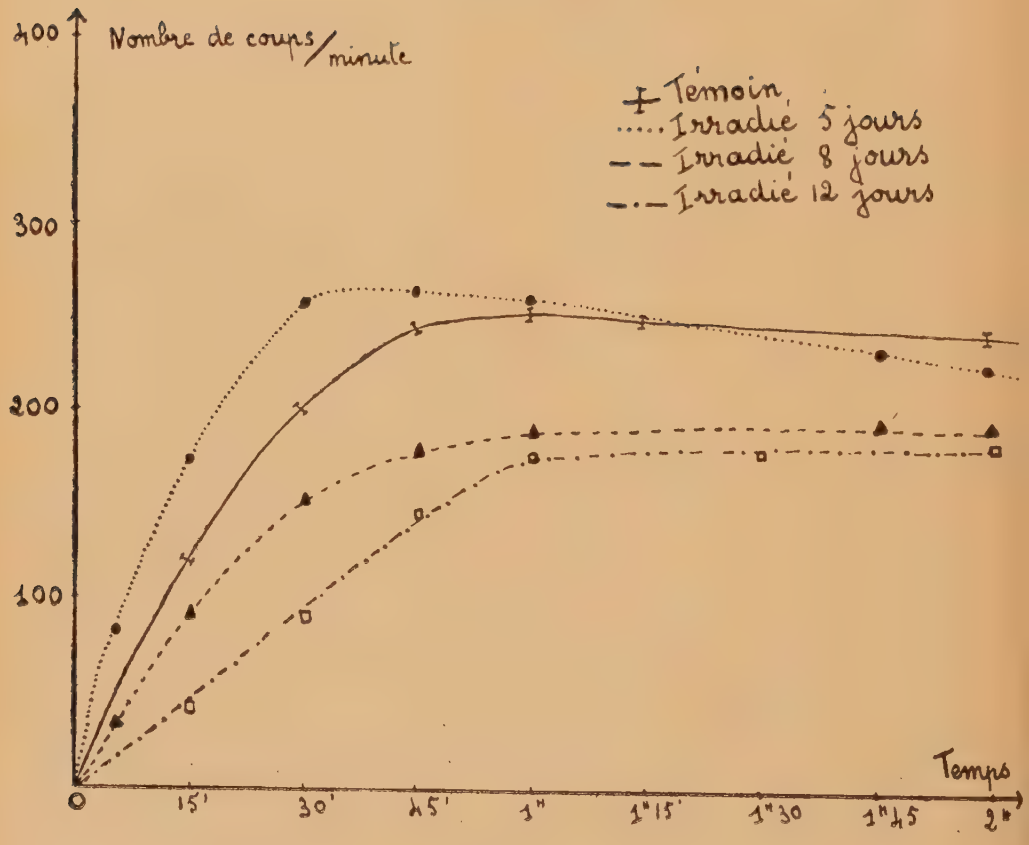

FIG. 3.

Chez un même Lapin, la vitesse de passage de l'ion Na^+ varie avec le nombre de jours après l'irradiation.

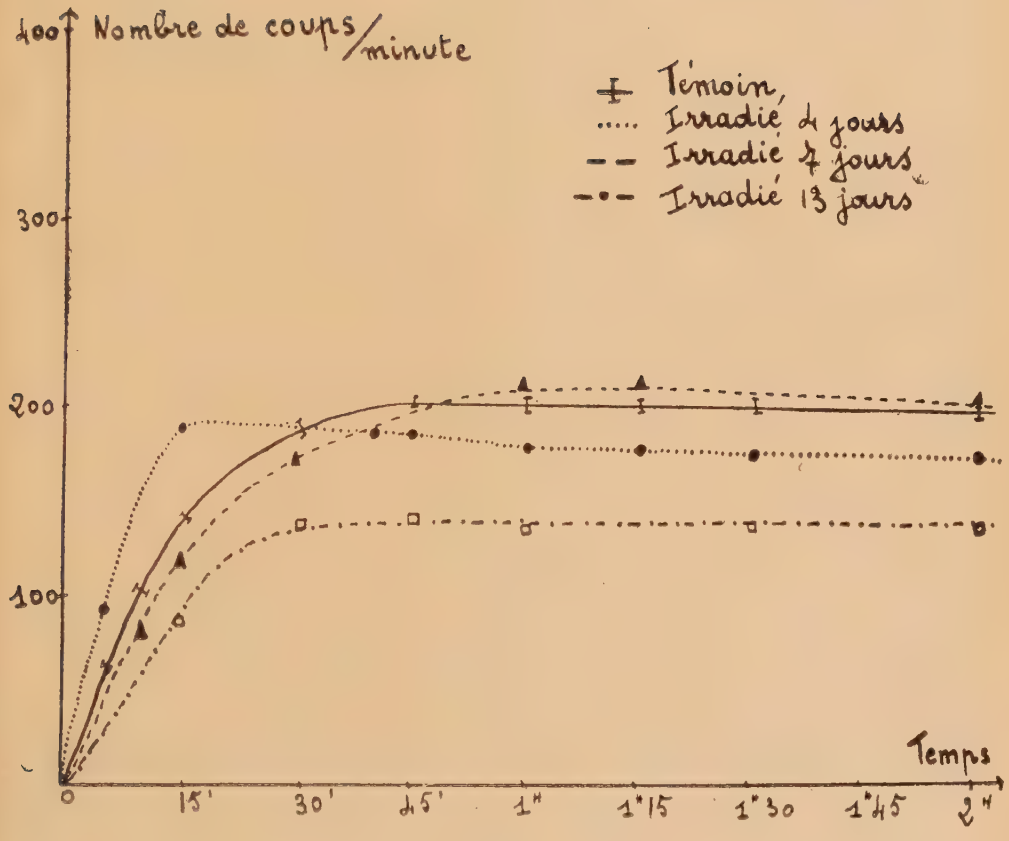

Fig. 4.

Chez un même Lapin, la vitesse de passage de l'ion Na* varie avec le nombre de jours après l'irradiation.

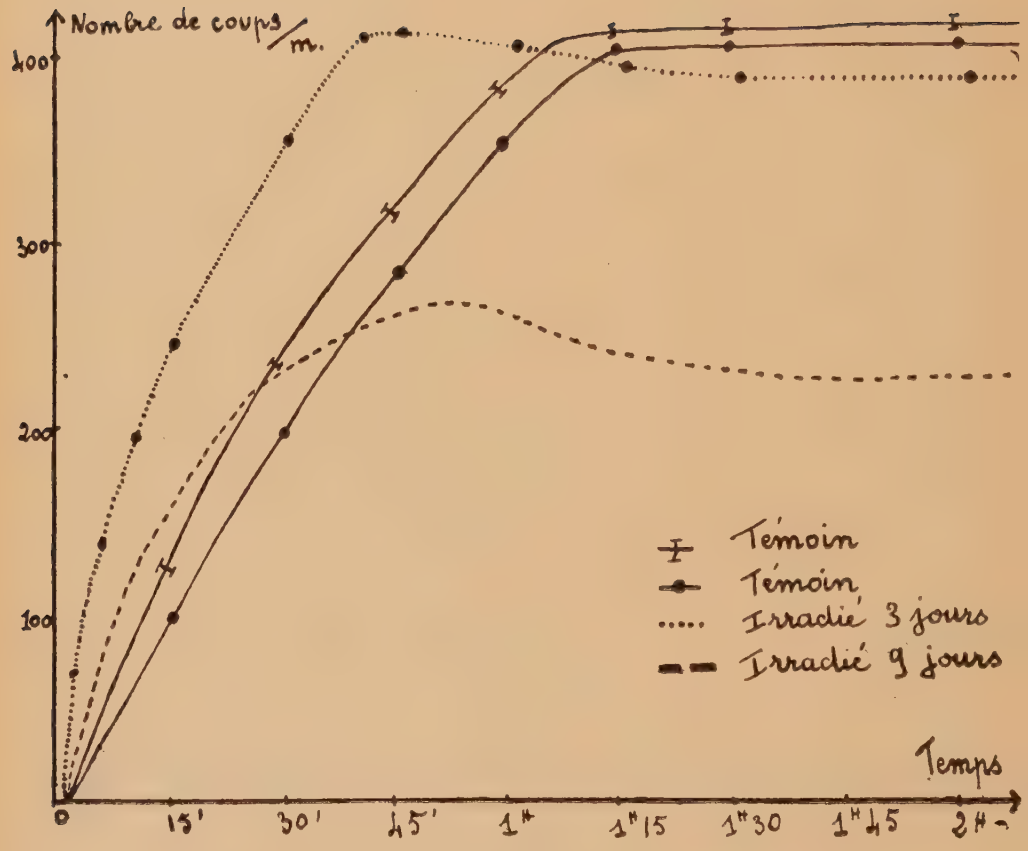

FIG. 5.

Chez un même Lapin, la vitesse de passage de l'ion Na^+ varie avec le nombre de jours après l'irradiation.

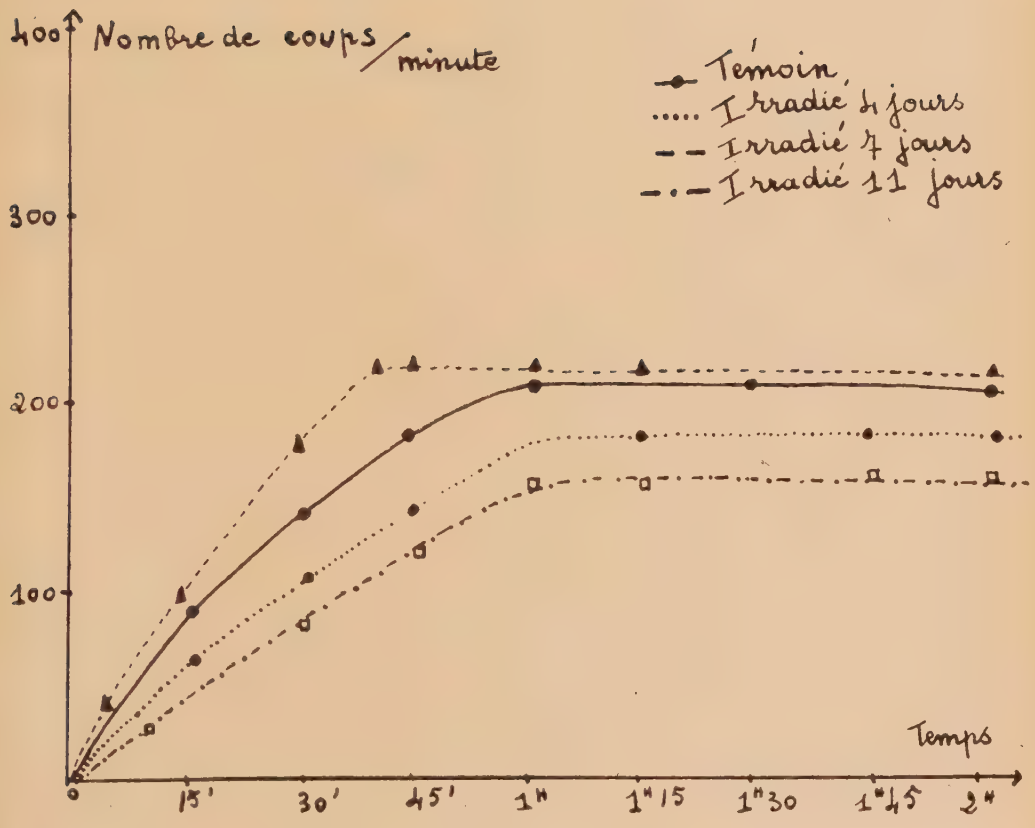

FIG. 6.

Chez un même Lapin, la vitesse de passage de l'ion Na* varie avec le nombre de jours après l'irradiation.

L'examen des courbes met en évidence :

1° Une augmentation de la vitesse de passage de l'ion sodium du troisième au septième jour après l'irradiation.

2° Une activité plus faible chez les irradiés après le neuvième jour à l'équilibre.

Nous avons tracé sur le graphique VII les courbes de six animaux témoins, relatives à la vitesse de passage du Na*24. Ce graphique fait ressortir les variations importantes qui existent d'un animal à l'autre, et souligne l'impossibilité d'établir une comparaison entre les différents animaux, si ce n'est quant à l'allure générale du phénomène.

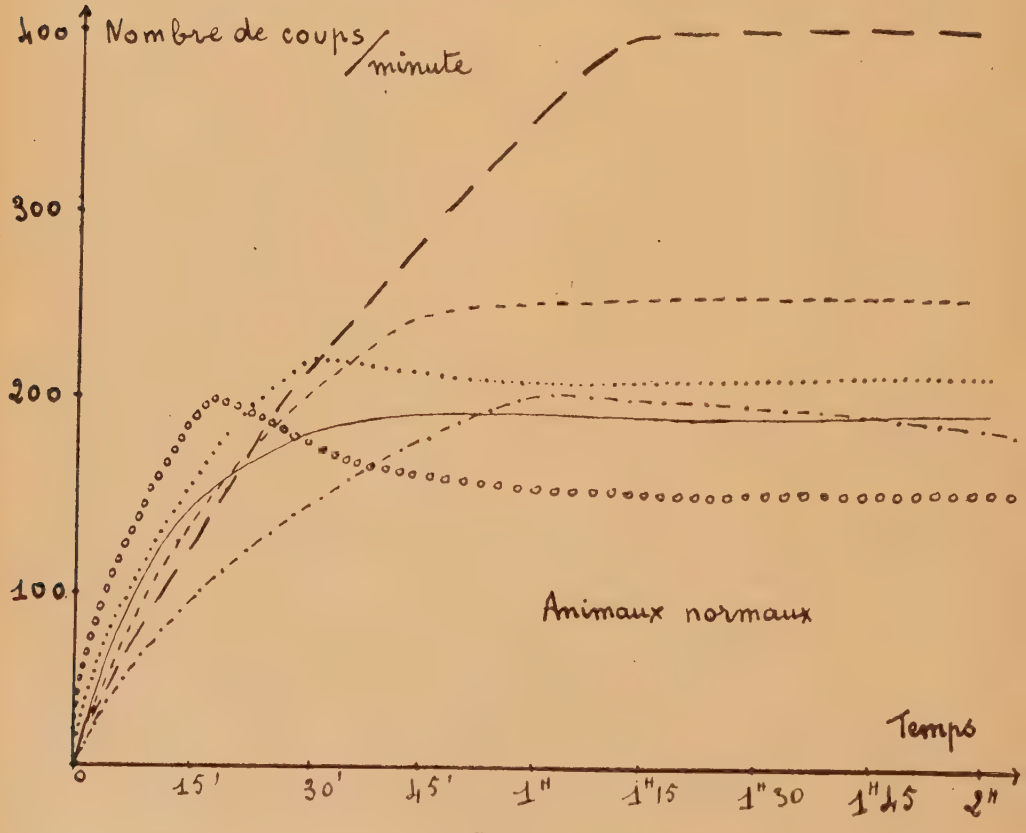

FIG. 7.

Courbes de vitesse de passage de l'ion Na*
obtenues chez six Lapins normaux.

Enfin, des dosages de chlore plasmatique mettent en évidence une très faible augmentation des chlorures à partir du troisième jour après l'irradiation. Les chiffres obtenus varient de 8,2 g. à 8,5 g. pendant la première semaine; la moyenne, chez les animaux normaux, varie de 7,8 g. à 8,2 g. D'après les traités classiques, cette augmentation est plus nette pour des doses plus importantes.

Il semble donc logique de penser que l'augmentation de la vitesse de passage du Na*24 est liée en partie aux variations du taux du chlore sanguin.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

A l'examen des résultats, il est difficile de conclure à une modification de la perméabilité de la membrane péritonéale *in situ* chez des animaux ayant reçu une dose de rayons X légèrement inférieure à la dose léthale seuil.

Nos résultats mettent en évidence :

1° Une augmentation de la vitesse de résorption de l'eau injectée dans la cavité péritonéale chez les animaux irradiés, du septième au quatorzième jour après l'irradiation.

2° Une augmentation de la quantité totale des protéines du liquide péritonéal. Mais cette augmentation ne traduit pas une hyperperméabilité, puisqu'elle est parallèle aux modifications des protéines du sérum.

3° L'examen électrophorétique des liquides péritonéaux met en évidence, chez les irradiés, une chute de l'albumine et une augmentation des globulines par rapport aux témoins. Ces modifications sont également parallèles à celles observées dans les sérums sanguins.

Enfin, il faut souligner que les fractions des β et γ globulines sont sensiblement comparables chez les animaux normaux et irradiés, et aussi importantes 2 minutes après l'injection que 60 minutes après. Ces globulines, en proportions légèrement moins importantes dans les liquides péritonéaux que dans les sérums, peuvent donc provenir de la lyse d'éléments cellulaires présents en assez grande quantité dans les culots de centrifugation.

4° La vitesse de passage du radio-sodium (Na*24) est

augmentée, chez les animaux irradiés, entre le troisième et le septième jour après l'irradiation.

Cette augmentation peut être expliquée, en partie, par le taux légèrement plus élevé des chlorures plasmatiques.

5° Des animaux ayant reçu une dose de rayons X très supérieure à la dose léthale présentent une augmentation presque immédiate de la perméabilité aux protéines, sans augmentation de la vitesse de résorption de l'eau.

En conclusion, les modifications de la perméabilité de la membrane péritonéale *in situ* chez les animaux ayant reçu une dose de rayons X inférieure à la dose léthale seuil, sont dans l'ensemble liées à des modifications qualitatives et quantitatives des constituants chimiques du sang.

Les modifications de la perméabilité ne paraissent jouer un rôle important que chez les animaux ayant reçu une dose de rayons X incompatible avec une survie prolongée.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
G. PORTMANN.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
C. PIFFAULT.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 20 Juillet 1950.

Le Recteur.

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages généraux

Behrens (C. F.). — Atomic Medecine. Thomas Nelson and Son, New-York, 1949.

Genaud (P.). — L'arme atomique. Dunod, Paris, 1950.

Lacassagne (A.) et Gricouroff (G.). — Action des radiations sur les tissus. Masson, Paris, 1941.

Lamarque (P.). — Les bases physiques et biologiques de la rœntgenthérapie. Masson, Paris, 1942.

Lea (D. E.). — Action des radiations sur les cellules vivantes. Cambridge, University Press, 1946.

Régnier (J.) et Gellhorne (E.). — La perméabilité en physiologie et pathologie générale. Masson, Paris, 1936.

Reiss (P.). — Action des agents physiques sur les organismes. Vigot, Paris, 1935.

Strohl (A.) et Berger (M.). — Les isotopes radio-actifs en biologie. Masson, Paris, 1946.

Süe (B.). — Dix ans d'application de la radio-activité artificielle. Société d'éditions scientifiques, Paris, 1948.

Travaux particuliers

1. Holweck (F.) et Lacassagne (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, t. 103, p. 766.
2. Holweck (F.) et Lacassagne (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 814.
3. Piffault (C.). — *C. R. Soc. Biol.*, 7 janvier 1939, t. XXX, p. 43.
4. Packard (R.). — *Biol. Bull. mar. Biol. labor.*, 1924, t. XLVI, p. 165.

5. Lehmann (F.) et Wels (P.). — *Pflügers archives*, 1926, t. CCXIII, p. 628.
6. Kroetz (C.). — *Strahlentherapie*, 1926, t. XXII, pp. 319-321.
7. Kroetz (C.). — Zur Biochemie der Strahlenwirkungen. *Biochemische Zeitschrift*, 1927, t. CLXXXX, CLXXXXI.
8. Lacassagne (A.), Lates (J.) et Lavedan (J.). — *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, 1925, t. 8, n° 1.
9. Régnier (J.) et Gellhorne (E.). — La perméabilité en physiologie et pathologie générale, pp. 569-577. Masson, Paris, 1936.
10. Orlow (J.). — *Pflügers arch.*, 1895, t. 59, p. 170.
11. Cohnheim (O.). — *Z. Biol.*, 1898, t. 36, p. 129.
12. Cohnheim (O.). — *Z. Biol.*, 1899, t. 38, p. 419.
13. Cohnheim (O.). — *Z. Biol.*, 1901, t. 41, p. 309.
14. Cohnheim (O.). — *Z. Physiol. Chem.*, 1901, t. 33, p. 9.
15. Pollak (H.). — *Arch. f. exp. Path.*, 1927, t. 125, p. 102.
16. Putnam (T. S.). — *Amer. J. Physiol.*, 1923, t. 3, p. 548.
17. Asher (L.). — *Biochem. Z.*, 1908, t. 14, p. 1.
18. Wertheimer (E.). — *Pflügers arch.*, 1933, t. 233, p. 514.
19. Clark (G. A.). — *J. of Physiol.*, 1927, t. 73, p. 304.
20. Engel (D.) et Kerekes (A.). — *Z. expert. med.*, 1927, t. 55, p. 574.
21. Stahnke (E.). — *Arch. Klini. Chir.*, 1927, t. 146, p. 1.
22. Hara (Y.). — *Biochem. Z.*, 1922, t. 126, p. 281.
23. Lourau (M.) et Lartigue (O.). — *Experientia*, 1950, vol. VI, p. 25.
24. Delsal (J. L.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1947, t. 29, p. 690.
25. Prosser (C. C.), Muntz (J. A.) et Guzman-Barron (E. S.). — *Arch. of Biochemistry*, octobre 1949, vol. XXIII, n° 3, p. 434.
26. Hamilton (J. G.). — *Radiology*, 1937, t. 28, n° 17, p. 178.
27. Bonet-Maury (P.) et Patti (F.). — *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, 1950, t. 31, n° 5-6, pp. 286-289.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 1

INTRODUCTION 3

TECHNIQUES GÉNÉRALES 8

ETUDE DE LA VITESSE DE RÉSORPTION DE L'EAU 13

ETUDE DE LA PERMÉABILITÉ AUX PROTÉINES 17

ETUDE ÉLECTROPHORÉTIQUE DES PROTÉINES DES LIQUIDES PÉRITONÉAUX 26

PERMÉABILITÉ A L'EAU ET AUX PROTÉINES ET DOSE LÉTHALE DE RAYONS X 29

ETUDE DE LA PERMÉABILITÉ AU CHLORURE DE SODIUM A L'AIDE DU RADIO-SODIUM ($Na^{*}24$) 31

CONCLUSIONS GÉNÉRALES 41

BIBLIOGRAPHIE 43

Bordeaux. — Imp. E. DROUILLARD, place de la Victoire, 3.